

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-500593

(43) 公表日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	片内整理番号	P I	
A 6 1 J 3/02		7720-4C	A 6 1 J 3/02	A
A 6 1 K 9/14		9454-4C	A 6 1 K 31/58	
31/58		9454-4C	49/04	J
49/04		9263-4D	B 0 2 C 13/02	Z
B 0 2 C 13/02		7329-4C	A 6 1 K 9/14	C
			審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平7-530317

(36) (22) 出願日 平成7年(1995) 5月8日

(35) 審判文提出日 平成8年(1996) 11月21日

(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 0 5 7 2 8

(87) 国際公開番号 W O 9 5 / 3 1 9 7 3

(87) 国際公開日 平成7年(1995) 11月30日

(31) 優先権主張番号 0 8 / 2 4 9 , 7 8 7

(32) 優先日 1994年5月25日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ナノシステムズ エル エル シー  
アメリカ合衆国, ベンシルヴェニア州  
19426, カレッジヴィル, サウス・カレッ  
ジヴィル・ロード 1250番, ビルディング  
1

(72) 発明者 チェカイ, デーヴィッド エイ  
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 14472,  
ホネオイ・フォールズ, アマン・ロード  
133番

(74) 代理人 弁理士 伊東 忠彦 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤物質の連続粉砕方法

(57) 【要約】

薬品及び変質粉砕媒体を連続的に粉砕室に導入し、薬品の粒子径を小さくするために室内において薬品を硬質粉砕媒体に接触させ、粉砕室から薬品及び粉砕媒体を連続して除去し、その後、薬品を粉砕媒体から分離する、段階を含む治療用又は診断用薬品の種微小粒子の連続調製方法。好ましい具体例において、粉砕媒体は300 μm以下の平均粒子径を有するポリマー樹脂である。他の好ましい具体例において、薬品、粉砕媒体及び液体分散媒体が連続して粉砕室に導入される。更なる具体例において、薬品及び粉砕媒体は粉砕室を通して循環される。本方法は、例えば約300 μm以下の粒子径の粉砕媒体の使用を、粉砕室の中で薬品の粉砕媒体からの分離を必要とする従来の方法に付随する、例えば分離スクリーンが目詰まりといった問題を避けつつ、例えば100 nm以下の大きさの粒子径を有するといった非常に微細な粒子の薬品を提供する連続粉砕方法において可能にするものである。

## 【特許請求の範囲】

1. a) 薬品及び硬質粉碎媒体を連続的に粉碎室に導入し、
  - b) 該薬品の粒子径を縮小させるために該室内において該薬品を該硬質粉碎媒体に接触させ、
    - c) 該粉碎室から該薬品及び該粉碎媒体を連続して除去し、その後、
      - d) 該薬品を該粉碎媒体から分離する、段階を含む治療又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法。
  2. 上記媒体が1000  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  3. 上記媒体が300  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  4. 上記媒体が25  $\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  5. 上記粉碎媒体がポリマー樹脂のビーズであることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  6. 上記ポリマーがジビニルベンゼンと架橋されたポリスチレンであることを特徴とする特許請求の範囲5記載の方法。
  7. 上記ポリマーがポリメチルメタクリレートであることを特徴とする特許請求の範囲5記載の方法。
  8. 上記治療用薬品がダナゾールであることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  9. 上記診断用薬品が、WIN 8883、WIN 12901、WIN 16318、及びWIN 67722からなる群から選択されることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  10. 上記薬品及び上記粉碎媒体を上記粉碎室を通して循環させる段階を更に含むことを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  11. 上記粉碎室が回転軸を包含することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
  12. a) 薬品、硬質粉碎媒体及び液体分散媒体を連続的に粉碎室に導入し、

b) 該薬品の粒子径を縮小させるために該室内において該薬品を該硬質粉碎媒体によりウェット粉碎し、

c) 該粉碎室から該薬品、該粉碎媒体及び該液体分散媒体を連続して除去し、その後、

d) 該薬品を該粉碎媒体から分離する。

段階を含む治療用又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 薬剤物質の連続粉碎方法

## 発明の背景

物質を粉碎するために、ステンレス鋼、ケイ酸ジルコニウム、ガラス等の様々な粉碎媒体が、典型的には球状ビーズの形態で、媒体ミルを含む様々なミルで一般的に使用されている。薬用組成物における薬剤粒子のサイズ及びサイズ範囲を制御するために、これまでエアジェット粉碎、ウェット粉碎等の様々な粉碎技術を含む多様な方法による努力が為されてきた。

連続モードによるサイズ縮小に使用される従来のミルは、粉碎媒体をミルの粉碎領域、つまり粉碎室、に保持する手段を有する一方で、分散又はスラリをミルを通して攪拌貯蔵容器に再循環させている。媒体をこれらのミル中に維持するために、回転ギャップ分離器、スクリーン、ふるい、遠心分離スクリーン及び媒体のミルからの通路を物質的に制限する類似の装置を含む様々な技術が確立されてきた。

最近では、様々なペンキ、顔料、写真及び薬剤分散の調製のための従来の媒体ミル方法に、より小さな粉碎媒体を使用するための多大な努力が為されてきている。これは約 $300\mu\text{m}$ 程度の微小な媒体を使用することのできるミルの設計における向上により可能となったものである。微小媒体の有利な点には、例えばサイズ縮小の際の速度増加、及び極限粒子径の低減化といったより効率的な粉碎が行えるということがある。しかしながら、存在する最良の機械設計をもってしても、約 $300\mu\text{m}$ より小さい媒体を使用することは、分離スクリーンの目詰まり及び媒体の水中硬化により増加される許容範囲を越えた圧力によって一般的には可能ではない。実際、工業的な使用においては、媒体分離スクリーンの限界により $350\mu\text{m}$ の粉碎媒体径が実質上の下限であると考えられている。

## 発明の要約

我々は粉碎室において分散剤の粉碎媒体からの分離が要求される従来の方法に付随する、例えば、分離スクリーンの目詰まり及び媒体の水中硬化により増加される許容範囲を越えた圧力、といった様々な問題を起こさない極微小粒子を調製

するための連続粉碎方法を発見した。

より詳細には、本発明により、薬品及び硬質粉碎媒体を連続的に粉碎室(milling chamber)に導入し、室内において薬品の粒子径を縮小させるために薬品を粉碎媒体に接触させ、粉碎室から薬品及び粉碎媒体を連続して除去し、その後薬品を粉碎媒体から分離する、ことを含む治療用又は診断用薬品の極微小粒子の調製方法が提供される。

本発明の他の具体例において、治療用又は診断用薬品、粉碎媒体及び液体分散媒体は粉碎室に連続的に導入され、除去される。

本発明の特に有益な特徴は、治療用又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法が提供されることである。

本発明の他の有益な特徴は、連続粉碎方法において、例えば300  $\mu$ m未満の粒子径の粉碎媒体といった超微小粉碎媒体の使用を可能にする粉碎方法が提供されることである。

本発明の別の有益な特徴は、粉碎室において分散薬品の粉碎媒体からの分離が要求される従来の方法に付随する、例えば、分離スクリーンの目詰まりといった問題を起こさない連続粉碎方法が提供されることである。

本発明の更なる有益な特徴は、熱の発生がより少なく、化学的不安定性及び汚染等の熱関連問題の発生の可能性が減少された治療用及び診断用薬品の微小粉碎方法が提供されることである。

他の有益な特徴は、添付された図面を参照して、以下の好ましい実施例の記述を読むことにより明らかになるであろう。

#### 図面の簡単な説明

図1は本発明による連続粉碎方法の好ましい実施例の略図である。

#### 好ましい実施例の説明

本発明により、治療用又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法が提供される。「連続方法」とは、分散薬品と粉碎媒体の両方が粉碎室に連続的に導入され除去されることが意味される。これは、薬品及び粉碎媒体がバッチプロセスによって粉碎容器に導入され、除去される従来のローラーミル方法と比較される。

リバーシッチ(Liversidge)等による米国特許第5145684号及び欧州特許出願第498492号は、有効平均粒子径を約400nm未満に保つのに十分な量の表面調整剤をその表面に吸収した薬剤物質又はX線造影剤からなる分散可能粒子を記述している。その粒子は薬剤物質又は造影剤を液体分散媒体中に分散させ、硬質粉砕媒体の存在下においてウェット粉砕することにより調製される。リバーシッチ等は粉砕室の外で粉砕媒体が治療薬品から分離される連続粉砕方法を示唆していない。

ブルーノ(Bruno)等により1992年11月25日に出願され、Method for Grinding Pharmaceutical Substances なる名称の共同米国特許出願第07/981639号は、薬剤組成物を微小粉砕するポリマー系粉砕媒体を開示している。しかしながら、ブルーノ等は粉砕室の外で粉砕媒体が治療薬品から分離される連続方法を示唆していない。

好ましい実施例において、粉砕媒体は、好ましくは例えばビーズといった実質的に球状であるポリマー樹脂製粒子を含むことができる。しかしながら、本発明の実施においては、他の非球状形態の粉砕媒体も有用であると考えられる。

使用に適するポリマー樹脂は、一般的に言って、化学的、物理的に不活性であり、実質的に金属、溶媒及びモノマーを含まない、粉砕の間に欠けたり又は押しつぶされたりすることのない十分な硬度及び強度(friability)を有するものである。適したポリマー樹脂には、ジビニルベンゼンと架橋されたポリスチレン等の架橋ポリスチレン、スチレンコポリマー、ポリメチルメチルクリレート等のポリアクリレート、ポリカーボネート、デルリン(Delrin、登録商標)等のポリアセタル、塩化ビニルポリマー及びコポリマー、ポリウレタン、ポリアミド、例えばテフロン(登録商標)及び他のフロロポリマーのようなポリ(テトラフロロエチレン)、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロースエーテル及び酢酸セルロース等のセルロースエステル、ポリヒドロキシメタクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリシロキサン等のシリコーン含有ポリマー、等が含まれる。ポリマーは生物分解性のものであってもよい。生物分解性ポリマーの例には、ポリ(ラクチド)、ラクチド及びグリコリドのポリ(グリコリド)コポリマ

一、ポリ無水物、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）ポリ（イミノカーボネート）、ポリ（N-アクリルヒドロキシプロリン）エステル、ポリ（N-バルミトイルヒドロキシプロリン）エステル、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリ（オルトエステル）、ポリ（カプロラクトン）、及びポリ（ホスファゼン）が含まれる。生物分解性ポリマーの場合には、媒体自体の混入はin vivoにおいて生物学的に許容される生成物に有益的に代謝され、体外に排泄される。

ポリマー樹脂は0.8〜3.0 g/cm<sup>3</sup>の密度を有することができる。効率的な粒子径縮小を提供すると思われるという理由によって密度の高い樹脂が好まれる。ポリマー樹脂の使用は向上されたpH制御を可能とする。

出願人は、更に、本発明が適切な粒子径に調整された様々な無機粉砕媒体と合わせて使用することができると思えるものである。か

かる媒体には、マグネシウムにより安定化された95%ZrO<sub>2</sub>等の酸化ジルコニウム、ケイ酸ジルコニウム、ガラス、ステンレス鋼、チタン、アルミナ、及びリットリウムにより安定化された95%ZrO<sub>2</sub>が含まれる。

媒体は、約1000ミクロンまでの大きさであることができる。しかしながら、本発明は約300ミクロン未満の粒子径を有する粉砕媒体の使用を可能にする点において特に有益である。より好ましくは、媒体の大きさは約75ミクロン未満であり、最も好ましくは約50ミクロン未満である。約50ミクロンの粒子径を有するポリマー系媒体によって優れた粒子径減縮が達成されている。

粉砕方法は、例えばドライミル方法といった乾燥方法、又は例えばウェット粉砕といったウェット方法、であることができる。好ましい具体例において、本発明は米国特許第5145684号及び欧州特許出願第498482号の教示に従って実施される。従って、これらの出版物に記述された液体分散媒体及び表面調整剤と共にウェット粉砕方法を行うことが可能である。有用な液体分散媒体には、水、水性塩溶液、エタノール、ブタノール、ヘキサン、グリコール等が含まれる。表面調整剤は、米国特許第5145684号に記述されたような既知の有機及び無機薬剤用賦形剤から選択することができ、乾燥粒子の総重量の0.1〜90重量%、好ましくは1〜80重量%の量で存在することが可能である。好ま

しい表面調整剤はポリビニルピロリドンである。

好ましい具体例において、治療用又は診断用薬品は、極微小又は、例えば約500nm未満といったナノ粒子サイズに調製することが可能である、出願人は約300nm未満の平均粒子径を有する粒子を調製することが可能であることを証明している。ある具体例においては、本発明により、100nm未満の平均粒子径を有する粒子が調製される。かかる微小粒子が許容できない程汚染されることなく調製することが可能であることは特に驚くべきことであり、予期

されていないことであった。

粉砕は全ての適切な粉砕ミルにおいて行うことができる。適切なミルには、エアジェットミル、アトリションミル、振動ミル、サンドミル、及びビードミルが含まれる。粉砕媒体がポリマー系樹脂である場合には、特に高エネルギー媒体ミルが好まれる。ミルは回転軸を有することができる。本発明はまた、コールズ(Coles)分散機等の高速分散機、ローターステーター混合器、又は高流体速度及び高せん断を調達することが可能な他の従来の混合器を用いて実施することが可能である。

粉砕媒体、治療用及び／又は診断用薬品、任意の液体分散媒体、及び粉砕容器に存在する表面調整剤、の好ましい比率は、広い範囲の中で変化することができる、例えば、選択された特定の治療又は診断用薬品、粉砕媒体の大きさ及び密度、選択されたミルのタイプ、等に依存する。粉砕媒体の濃度は、使用目的に依存して約10～95容量%、好ましくは20～90容量%の範囲であることができ、上述の要素、粉砕性能の要求、並びに混合された粉砕媒体及び薬品分散の流れ特性を基として最適化することができる。

縮小時間は幅広く変化し、主に特定の治療用又は診断用薬品、機械的手段及び選択された残留条件、初期及び所望される最終粒子径等に依存する。高エネルギー分散機及び／又は媒体ミルを使用する場合には、約8時間未満の残留時間が一般的に要求される。

本方法は広範囲の温度及び圧力下で行うことが可能である。本方法は、好ましくは、薬品を分解させることのできる温度より低い温度で行われる。多くの薬品



においては、周囲温度が適切である。約30℃～40℃未満の温度が一般的には好ましい。例えば、ジャケッティング又は粉碎室を水に浸すことによる温度制御が考えられる。約1 psi (0.07kg/cm<sup>2</sup>) から約50 psi (3.5kg/cm<sup>2</sup>) までの使用圧力が考えられる。約10 psi (0.7kg/cm<sup>2</sup>) から約20 psi (1.4kg/cm<sup>2</sup>) までの使用圧力が典型的である。

治療用又は診断用薬品及び粉碎媒体は、粉碎室から連続して除去される。その後、粉碎媒体は粉碎された微粒子からなる薬品（乾燥又は液体分散形態の何れか）から従来の分離技術を用い、単なるろ過、メッシュフィルター又はスクリーンを使用したふるい等の二次的な方法により分離される。遠心分離等の他の分離技術もまた用いることができる。

本発明は広範囲の治療用及び診断用薬品を使用して実施することが可能である。ドライミルの場合には、薬用物質及び造影剤は固体粒子の形態に形成されることが可能でなければならない。ウェットミルの場合には、薬用物質及び造影剤は少なくとも1つの液体媒体に難溶及び難分散性でなければならない。「難溶」とは、治療用又は診断用薬品が液体分散媒体、例えば水、に対して約10mg/m<sup>3</sup>未満、好ましくは約1mg/m<sup>3</sup>未満の可溶性を有することを意味する。好ましい液体分散媒体は水である。更には、本発明は他の液体媒体を使用して実施することが可能である。治療用及び診断用薬品は、好ましくは有機結晶性物質である。

適切な治療用薬品及び治療用薬品の種類は米国特許第5145684号に記述されており、ダナゾール (Danazol)、5 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , -1'-(メチルスルホニル)-1'H-pregn-20-yno[3,2-C]-ピラゾール-17-ol、カンプトテシン、ビボスルファム、ビボスルファン、ナプロセン及びフェニトインを含む。他の適切な薬用物質には、1993年12月23日に公開されたPCT国際出願PCT/US93/05082号に記述されたNSAIDs、及び1993年1月5日に公開された欧州特許出願第577215号に記載された抗癌剤が含まれる。

適切な診断用薬品には、エチル-3,5-ビス(アセトアミド)-2,4,6-トリヨードベンゾエート (WIN 8883)、エチル(3,5-ビス(アセチルアミノ)-2,4,6-トリヨードベン

ゾイルオキシ)アセテート(WIN 12901)、エチル-2-(ビス(アセチルアミノ)-2,4,6-トリヨードベンゾイルオキシ)ブチラート(WIN 16318)、6-エトキシ-6-オキソヘキ

シル-3,5-ビス(アセチルアミノ)-2,4,6-トリヨードベンゾエート(WIN 67722)等のヨード化安息香酸の誘導体が含まれる。他の適切な造影剤は米国特許第5260478号、米国特許第5264610号及び欧州特許出願第498482号に記載されている。

好ましい具体例において、薬品及び粉砕媒体は粉砕室を通して循環させられる。かかる循環を行うのに適した手段の例には、蠕動ポンプ、隔膜ポンプ、ピストンポンプ、遠心ポンプ、等の従来のポンプ、及び粉砕媒体に損傷を与えるようなトレランス(tolerances)を使用しない他のプラス変位ポンプが含まれる。蠕動ポンプが一般的に好ましい。

本方法の別の変形例では媒体サイズを混合しての使用が含まれる。例えば、より大きな媒体を、かかる媒体が粉砕室に制限されるような通常の方法において使用可能である。より小さな粉砕媒体を系を通して連続して循環させ、より大きな粉砕媒体の攪拌ベッドを通過させることもできる。この実施例においてより小さな媒体は好ましくは約 $1 \sim 300 \mu\text{m}$ の平均粒子径を有し、より大きな粉砕媒体は約 $300 \sim 1000 \mu\text{m}$ の平均粒子径を有する。

本発明の方法は、図1を参照し、以下のように行われる。治療又は診断薬品10及び硬質粉砕媒体12は、図に示されるように回転軸16を有する粉砕室14に連続して導入される。蠕動ポンプ18が、薬品及び粉砕媒体両方を含有する分散を粉砕室を通して貯蔵容器20に循環させるエネルギーを提供する。慣習的な従来の方法とは違い、スクリーン又は回転ギャップ分離器等の、粉砕媒体を粉砕室内に保持するための手段は存在しない。

以下の例が本発明を更に説明する。

例1 0.3リットルのディノミルにおける微細ポリマー系媒体を使用した連続粉砕方法

極微小化したダナゾール(Danazol)粉末( $2 \sim 10 \mu\text{m}$ 平均径)

と水性PVP溶液(平均分子量=15000)とを、5.0%ダナゾール、1.5%PVP及び93.5%水の比率で混合することによって前混合分散を形成した。この前混合分散292グラムと、僅か50ミクロンの大きさの粉碎媒体であるジビニルベンゼンと架橋したポリスチレン(20%スチレン;80%ジビニルベンゼン)379.6グラムとを混合した。この混合物を0.3リットルのディノミル(DynoMill)を通して3200rpm(100cm<sup>2</sup>/分)で60分間(残留時間)循環させた。粉碎室内に粉碎媒体を保持するための手段は使用しなかった。粉碎室からスラリを除去した後、10 $\mu$ mフィルターを使用して媒体を微粒子からなるダナゾールから分離した。その後、粒子径をCHDFにより測定した。粒子径分布は35nmの重量平均粒子径を示した。

#### 例2 0.6リットルのディノミルにおける微細ポリマー系媒体を使用した連続粉碎方法

極微小化したダナゾール粉末(2~10 $\mu$ m平均径)と水性PVP溶液(平均分子量=15000)とを、5.0%ダナゾール、1.5%PVP及び93.5%水の比率で混合することによって前混合分散を形成した。この前混合分散2768グラムと、ジビニルベンゼンと架橋したポリスチレン(20%スチレン;80%ジビニルベンゼン)3324グラムとを混合し、0.6リットルのディノミルを通して3200rpm(100cm<sup>2</sup>/分)で60分間(残留時間)循環させた。粉碎室内に粉碎媒体を保持するための手段は使用しなかった。粉碎室からスラリを除去した後、10 $\mu$ mフィルターを使用して媒体を微粒子からなるダナゾールから分離した。このバッチの粒子径の測定は行わなかったが、顕微鏡による調査により平均径が100nm未満であろうということが示された。

本発明をある好ましい具体例を特に参照して詳細に説明したが、本発明の趣旨及び範囲内において変形及び修正を行えることは理解

されるであろう。

【図1】

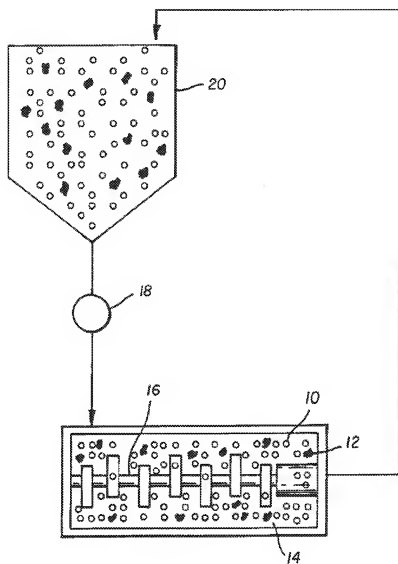


FIG. 1

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1996年5月28日

【補正内容】

特許請求の範囲

1. a) 薬品、表面調整剤及び硬質粉砕媒体を連続的に粉砕室に導入し、  
b) 該薬品の粒子径を縮小させるため及びその表面に表面調整剤を吸着させるために該室内において該薬品及び表面調整剤を該硬質粉砕媒体に接触させ、  
c) 該粉砕室から該表面調整された粒子及び該粉砕媒体を連続的に除去し、その後、  
d) 該表面調整された粒子を該粉砕媒体から分離する、  
段階よりなり、粒子が約500nm以下の有効平均粒子径を保つのに十分な表面調整剤をその表面に吸着した、治療用又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法。
2. 上記媒体は1000 $\mu$ m以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
3. 上記媒体は300 $\mu$ m以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
4. 上記媒体は25 $\mu$ m以下の平均粒子径を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
5. 上記粉砕媒体はポリマー樹脂のビーズであることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
6. 上記ポリマーはジビニルベンゼンと架橋されたポリスチレンであることを特徴とする特許請求の範囲5記載の方法。
7. 上記ポリマーはポリメチルメタクリレートであることを特徴とする特許請求の範囲5記載の方法。
8. 上記治療用薬品はダナゾールであることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。
9. 上記診断用薬品は、WIN 8883、WIN 12901、WIN 16318、及びWIN 67722から

なる群から選択されることを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。

10. 上記薬品及び上記粉砕媒体を上記粉砕室を通して再循環させる段階を更に含むことを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。

11. 上記粉砕室が回転軸を有することを特徴とする特許請求の範囲1記載の方法。

12. a) 薬品、表面調整剤、硬質粉砕媒体及び液体分散媒体を連続的に粉砕室に導入し、

b) 該薬品の粒子径を縮小させるため及びその表面に表面調整剤を吸着させるために該室内において該薬品及び表面調整剤を該硬質粉砕媒体によりウェット粉砕し、

c) 該粉砕室から該表面調整された粒子、該粉砕媒体及び該液体分散媒体を連続的に除去し、その後、

d) 該表面調整された粒子を該粉砕媒体から分離する。

段階よりなり、粒子が約500nm以下の有効平均粒子径を保つのに十分な表面調整剤をその表面に吸着した、治療用又は診断用薬品の極微小粒子の連続調製方法。

## [ 国際調査報告 ]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/14		Inventor's Application No. PCT/US 95/05728
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Maximum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than maximum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US-A-3 313 491 (AZIENDE COLORI NAZIONALI AFFINI SPA.) 11 April 1967 see column 2-3; claims 1-3,9,10; example ----	1-3,5-7, 10,12
X	WO-A-91 06292 (DANOCHEMO AS) 16 May 1991 see page 1, paragraph 4-5; claims 1,8,9,16 see page 4 - page 5, paragraph 1; examples 1-5,8-13 ----	1,10-12
Y	EP-A-0 498 482 (STERLING WINTHROP INC.) 12 August 1992 cited in the application see page 7; claims 1-4,7,16; examples 1,6,8 see page 9, line 2 - page 10 ----	1-3,9, 10,12
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "T" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or obvious or obvious to someone skilled in the art when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  14 September 1995		Date of mailing of the international search report  13. 10. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 2018 Postfach 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31 70 340 2040, Telex 31 611 epo nl, Fax (+31 70 340 3116		Authorized officer  Kambier, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/US 95/05728

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	EP-A-0 600 528 (STERLING WINTHROP INC.) 8 June 1994 cited in the application see page 3, line 8 - page 4, line 34; claims 1,2,4-12; examples 1-4 -----	1-3,5-12
Y	DATABASE WPI Week 7713 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 77-23298 & SU-A-514 627 (AS USSR BIOCHEM PHY) , 4 June 1976 see abstract -----	1-3,5-12
A	EP-A-0 381 987 (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD.) 16 August 1990 see page 6, line 1-11; examples 1,2 -----	1-3,11, 12



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ind. and Application file

PCT/US 95/05728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3313491	11-04-67	NONE	
WO-A-9106292	16-05-91	AU-A- 6632490	31-05-91
		DE-D- 69006362	10-03-94
		DE-T- 69006362	01-09-94
		EP-A- 0498824	19-08-92
		ES-T- 2062563	16-12-94
EP-A-498482	12-08-92	US-A- 5145684	08-09-92
		AU-B- 642066	07-10-93
		AU-B- 1014592	30-07-92
		AU-B- 654836	24-11-94
		AU-B- 1014792	30-07-92
		EP-A- 0499299	19-08-92
		JP-A- 4317053	09-11-92
		JP-A- 4295420	20-10-92
		US-A- 5399363	21-03-95
		US-A- 5318767	07-06-94
EP-A-600528	08-06-94	AU-B- 660852	06-07-95
		AU-B- 4867093	09-06-94
		CA-A- 2107400	26-05-94
		CZ-A- 9302277	15-06-94
		FI-A- 934320	26-05-94
		HU-A- 67644	28-04-95
		JP-A- 6209982	02-08-94
		NO-A- 933719	26-05-94
		NZ-A- 248813	27-06-95
EP-A-381587	16-08-90	JP-A- 2196719	03-08-90
		US-A- 5098907	24-03-92

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 シーマン, ラリー ビー

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 14510,  
マウント・モリス, ユニオン・コーナ  
ズ・ロード 7886番